

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

539

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Odile FERRAGU

née le 27 Avril 1940, à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE TRISOMIE C PARTIELLE
(46, XY, Fq+)

HÉRITÉE D'UNE TRANSLOCATION MATERNELLE
t (Cp-; Fq+)

Président : Mr. J. LEJEUNE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Odile FERRAGU

née le 27 Avril 1940, à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE TRISOMIE C PARTIELLE
(46, XY, Fq+)

HÉRITÉE D'UNE TRANSLOCATION MATERNELLE
t (Cp-; Fq+)

Président : Mr. J. LEJEUNE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Al-laines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen Georges BROUET
 1er Assesseur (Daniel BARGETON
 2^e Assesseur (Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique Fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-
-	DUPLESSIS(H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).	FASQUELLE (R.)

MM.

Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 -
 -
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 -
 -
 Pathologie respiratoire
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie
 -
 Physiologie
 -
 Physiologie et pathologie obstétricales...
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale et Chirurgie
 expérimentale
 Thérapeutique
 Thérapeutique appliquée

N....
 LAURENCE (G.)
 KUSS (R.)
 VERNE (J.-M.)
 BRUMPT (L.-C.)
 MERKLEN (F.-P.)
 LAROCHE (Cl.)
 BRICAIRE (H.)
 PEQUIGNOT (H.)
 TURIAF (J.)
 MAURICE (P.)
 BOISSIER (J.-R.)
 LECHAT (P.)
 BARGETON (D.)
 PARROT (J.)
 LEPAGE (F.)
 DESGREZ (H.)

N....
 LAMOTTE (M.)
 N....

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie
 Anatomie anthropologique
 Anatomie pathologique
 Bactériologie
 Biochimie médicale
 Biologie médicale
 Parasitologie
 Pathologie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale

CABROL (Ch.)
 OLIVIER (G.)
 NEZELOF (Ch.)
 BARBIER (P.)
 DREYFUS (J.-Cl.)
 BOURLIERE (F.)
 LARIVIERE (M.)
 LOEPER (J.)
 (DEJOURS (P.)
 (SCHERRER (J.)
 (KELLERSHOHN (L.)
 (GOUGEROT (L.)
 (ROUCAYROL (J.-Cl.)
 (TUBIANA (M.)
 FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

MM.

Clinique carcinologique
 clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
 Clinique cardiologique (Broussais).....
 - - (Boucicaut).....

DENOIX (P.)
 REDON (H.)
 SOULIE (P.)
 LENEGRE (J.)

	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(-	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
	(St-Antoine.....	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique..	(Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - -	(Foch)	PADOVANI (P.)
- - -	(Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants- Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants- Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude- Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)..		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	N...
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine ..	CONTE (M.)
	(Saint-Antoine ..	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine ..	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine ...	MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
- - (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)...	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
Hydrologie et climatologie	(BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(CAROLI (J.)
	(DREYFUS (B.)
	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Médecine	
Néphrologie	RICHET (G.)

Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	(KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU(Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT(V.)
Bactériologie	CHRISTOL(D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU(G.)
	(CARTIER(P.)	Pédiatrie	ROSSIER(A.)
Biochimie médicale	(GONNARD(P.)		(COURSAGET J.
	(NORDMANN(J.)	Physique médicale	GREMY (F.)
Biologie médicale	HARTMANN(L.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Chirurgie	CERBONNET(G)	Stomatologie	CHAPUT Mme A.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER		

III. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P.)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER(J.) Pr. s.ch.

IV. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bi-	(
bliothèque,	(
Conservateur du Musée d'Histoire	(M. le Docteur HAHN (A.)
de la Médecine	(
Conservateurs	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
	(LE NOIR (G.)
	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Bibliothécaires	(Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.)
	(Dr SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doi-

A mon Père,

A ma Mère,

A mes Frères et Soeurs,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE

Professeur de Génétique Fondamentale,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Nous le prions d'agréer l'expression
de notre respect.

A mon Maître, le Docteur Maurice KAPLAN

Médecin des Hôpitaux.

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse,

qu'il trouve ici l'expression de notre
vive gratitude et de notre profonde
reconnaissance.

Au Docteur Roland BERGER

Chargé de Recherches au C.N.R.S.

qu'il soit particulièrement remercié
pour son accueil toujours bienveillant
et ses précieux conseils.

I - INTRODUCTION

Les trisomies du groupe C partielles ou totales ne sont pas très nombreuses. Nous rapportons le cas d'un jeune garçon trisomique pour le bras court d'un chromosome C, probablement le 12; cette anomalie résulte de la translocation du bras court du chromosome 12 sur un chromosome du groupe F, probablement le 19, translocation que l'on retrouve chez la mère et une soeur de l'enfant.

Nous avons fait une étude clinique et iconographique aussi complète que possible; l'étude caryotypique a été réalisée par le Professeur LEJEUNE (14).

Nous avons rapproché cliniquement cette observation des autres trisomies du groupe C pour tenter d'en individualiser les points communs.

o

o

o

II - ETUDES : A - clinique,

B - radiologique,

C - génétique,

D - sanguine,

E - familiale.

A - ETUDE CLINIQUE

Il s'agit d'un jeune garçon de onze ans, encéphalopathe et porteur de malformations morphologiques multiples.

L'étude clinique a été réalisée au cours de plusieurs séjours hospitaliers à l'Hôpital Bretonneau dont le dernier date de 1965.

Le jeune Daniel F... est né le 23 Février 1957, au terme de 8 Mois. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Le poids de naissance était de 2,300 Kg. Le cri a été immédiat.

Les antécédents pathologiques sont chargés :

-) Dès l'âge de cinq mois, l'enfant est hospitalisé à Bretonneau dans le service du Docteur KAPLAN pour un oedème pulmonaire subaigu curable. On note déjà un retard psycho-moteur :

- premier sourire à 2 mois,
- ne tient sa tête qu'à 4 mois,
- et des difficultés de déglutition.

-) Il passe ensuite huit mois à la Fondation Paul Parquet où son séjour est émaillé de multiples infections respiratoires. Son retard psycho-moteur s'accroît et est mis sur le compte d'une encéphalopathie congénitale.

-) En Juin 1958, à l'âge de 16 mois, deux hospitalisations à Bretonneau pour rhinopharyngites avec otites bilatérales paracenthésées qui conduisent à l'adénoïdectomie.

Il existe une hypotrophie à prédominance pondérale :

= Poids : 7,800 kg.

= Taille : 73 cm.

Le retard psycho-moteur est patent. (Nous reviendrons par la suite sur les différents éléments de ce retard).

On note à cette époque des malformations morphologiques multiples et en particulier digitales.

-) Par la suite, l'enfant est suivi à la consultation du service, environ tous les deux ans. Son développement psycho-moteur est toujours difficile, on élimine une oligophrénie phényl-pyruvique par la recherche négative d'acide phényl-pyruvique dans les urines. Mais ce n'est qu'en Novembre 1964 que la constatation d'un pli palmaire unilatéral remet en question l'origine de l'encéphalopathie et oriente vers une aberration chromosomique.

-) En Juin 1965, l'enfant est hospitalisé de nouveau. Il a 8 ans; il pèse 17,500 kg et mesure 111 cm (chiffres normaux pour cet âge : $24,000 \pm 3$ kg, et $124,7 \text{ cm} \pm 4,6$ cm). (Fig. 1).

-) En Février 1968, il a 11 ans; il mesure 122 cm (taille d'un enfant de 7 ans) et pèse 21 kg.

C'est le deuxième enfant d'une fratrie de quatre dont les autres membres sont normaux et en bonne santé :

- une soeur de 13 ans qui a une scolarité normale,
- un frère de 8 ans,
- une seconde soeur est née le 16 Juin 1965,
- La mère a 36 ans - Sans Profession -
- Le père a 37 ans - Est soudeur - Tous deux bien portants.

Les parents et la fratrie ne présentent aucune malformation morphologique. Il n'existe pas de maladie familiale constitutionnelle, à part une mucoviscidose chez un cousin germain.

- o -

a - Malformations

1) Au niveau de la tête, (Fig.2), il existe :

- un hypertélorisme important (distance interpupillaire 60 mm, distance intercaronculaire 35 mm) avec obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales et épicanthus surtout net à gauche.
- une implantation basse des oreilles qui sont décollées et mal ourlées, les fossettes naviculaires sont profondes et obliques vers le haut (Fig. 3 et 4).
- une chevelure abondante implantée bas dans la région cervicale postérieure (Fig. 5).
- le nez est épaté, élargi à sa base.
- la bouche dessine une courbe à concavité inférieure, évoquant une " moue " ou un " rictus ".
- les dents sont courtes, abrasées et écartées, mais l'examen stomatologique ne montre aucune anomalie (Fig. 6).

2) Au niveau des mains : (Fig. 7)

- implantation proximale du pouce et clinodactylie du 5ème doigt.

- les ongles des deux index sont de très petite taille (2 à 3 mm de long sur 3 mm de large) avec raccourcissement de la 3ème phalange et, à gauche, aspect en "fuseau" de cette même phalange. Les autres ongles présentent une concavité dorsale.
- le 2ème pli de flexion dorsale des phalanges est absent.
- une ébauche de palmure entre le 3ème et le 4ème doigts atteignant la partie moyenne de P 1.
- un pli palmaire transverse unique.

3) Au niveau des pieds : (Fig. 8)

- encoche large entre le 1er et le 2ème orteil,
- les ongles des 2ème et 5ème orteils sont minuscules, punctiformes, ceux des 3ème et 4ème orteils ont une taille comparable à celle des ongles des index (2 mm. sur 2 mm.) et affectent une forme en spirale.
- les ongles des gros orteils sont petits.
- l'empreinte plantaire regarde en bas et en dedans avec élargissement médio-tarsien.

Le reste de l'examen clinique ne permet pas de mettre en évidence des malformations à proprement parler, mais une morphologie particulière.

1°/ - Au niveau du tronc, les épaules sont tombantes avec hypotrophie des muscles périscapulaires et pectoraux, et saillie en arrière de la pointe de l'omoplate.

- Il existe un léger évasement sous mamelonnaire. Le périmètre thoracique est de 52 cm.
- Il n'y a pas d'anomalies des clavicules,
pas de déformations vertébrales.
Les épineuses sont palpables sur toute la hauteur de la colonne.
- L'abdomen est légèrement hypotonique avec diastasis des muscles grands droits.
- A noter la présence de quelques naevi pigmentaires - 3 sur la nuque - 1 sur l'abdomen - 1 sur le thorax et 1 sur l'épaule gauche.

2°/ - Au niveau des membres, par des malformations. Les rotules sont palpables.

3°/ - A l'examen viscéral .

- l'auscultation cardio-pulmonaire est normale,
- on perçoit le bord inférieur de la rate; le foie n'est pas palpable,
- tension artérielle : 10 ½ - 5 .

4°/ - L'examen hémologique ne permet pas de déceler d'anomalie.
Le périmètre crânien est de 53 cm.

b - Retard psycho-moteur

- Il est évident.

- L'enfant a marché seul à 3 ans. L'énurésie diurne a persisté jusqu'à l'âge de 5 ans, l'énurésie nocturne a disparu à l'âge de 8 ans.

A mangé seul à 6 ans; ne dit que quelques mots courants " Papa, Maman, attends, ...", comprend les ordres simples, a une activité désordonnée, et se montre anxieux devant toute situation nouvelle, mais il est sociable et affectueux. Depuis 1965, suit régulièrement les cours d'un centre pour enfants inadaptés à STAINS (Centre Henry Wallon).

- Le test de GESELL pratiqué à l'âge de 2 ans 8 mois donnait un âge de 14 mois pour la motricité et le langage, de 10 mois pour l'adaptivité et de 15 mois pour la sociabilité.

- En Janvier 1965, l'âge mental est de 4 ans pour un âge réel de 7 ans 10 mois. Le test de BORREL-MAISONNY donne un quotient intellectuel de 0,51.

- Les électroencéphalogrammes montraient, en 1958, un tracé mal organisé, sans anomalie ni asymétrie caractérisée, qui se normalisait en Janvier 1959, mais en Juillet 1959, la modulation est médiocre dans le sommeil et le tracé est simplement irrégulier en Avril 1962.

B - ETUDE RADIOLOGIQUE

- Les examens radiologiques (30 Décembre 1964) montrent un retard osseux associé à des anomalies :

MAINS : (Fig. 9 et 10)

- Carpe : 3 points d'ossification
- Pouce : aspect trapu de l'épiphyse de P 2. L'extrémité unguéale de P2 a un aspect aplati. Ebauche de pseudo-épiphyse du métacarpien.
- Index : pseudo-épiphyse du métacarpien. Absence de P3 qui est remplacée par un centre punctiforme.
- 3ème doigt : il existe un aspect étranglé de l'extrémité distale de P1.
- 4ème doigt : on retrouve le même aspect de l'extrémité distale de P1.
- 5ème doigt : ébauche de pseudo-épiphyse du métacarpien. Aspect étranglé de l'extrémité distale de P1. Pseudo-épiphyse de P2. P3 est remplacée par deux centres d'ossification. Clinodactyle à l'union P2.P3.

PIEDS : (Fig. 11)

- Tarse : présence du cuboïde et des trois cunéiformes.
à gauche : deux points scaphoïdiens,
à droite : un seul point scaphoïdien.
- Gros orteil : ébauche de pseudo-épiphyse du métatarsien. Aspect trapu de l'épiphyse de P2.
- 2ème orteil : pas d'épiphyse de P2. Absence de P3.
- 3ème orteil : ébauche de pseudo-épiphyse du métatarsien. Pas d'épiphyse de P2. P3 est remplacée par un centre punctiforme.
- 4ème orteil : ébauche de pseudo-épiphyse du métatarsien. Pas d'épiphyse de P2, ni de P3.

- 5ème orteil : ébauche de pseudo-épiphyse du métatarsien. Pas d'épiphyse du côté gauche. Absence de P2 et de P3 qui, du côté gauche est remplacée par un centre punctiforme.
- L'âge osseux est de 3 ans pour un âge réel de 7 ans 10 mois.
- Rachis : petite scoliose dorso-lombaire et spina bifida occulte de L5.
- Crâne, bassin, hanches, genoux, coudes, épaules, sont normaux.
- Les urographies intra-veineuses pratiquées à l'âge de 5 mois étaient normales.
- Il n'y a pas de corne iliaque visible.
- Enfin, sur les clichés du 15 Juin 1965 (Fig. 12), il apparaît, à gauche, un point rotulien fragmenté (retard par rapport à l'âge habituel = 5 ans).

o
o o

C - ETUDE GENETIQUE

- Le caryotype pratiqué chez le Professeur LEJEUNE aux Enfants Malades sur sang et cellules de peau montre chez Daniel (III₂) (Fig. 13 : arbre généalogique - Fig. 14 : caryotype) :

- que les cellules possèdent 46 chromosomes
44 autosomes et 2 chromosomes X et Y,

- qu'il existe un excès de matériel chromosomique sur le chromosome 19 (groupe F) réalisé par la présence du bras court du chromosome 12 (groupe C).

Par ailleurs, la paire de chromosomes 12 étant normale, c'est-à-dire, possédant deux bras courts et deux bras longs, l'existence de bras court surnuméraire réalise une Trisomie pour le bras court du chromosome 12, et le caryotype s'écrit donc :
46, XY, Fq+.

Le reste du caryotype ne montre pas d'anomalie.

- La pratique du caryotype chez les membres de la famille a permis de retrouver des anomalies chez la mère et une soeur du jeune Daniel.

- En effet, il existe chez Madame F... une translocation $t(Cp-; Fq+)$. p désigne le bras court d'un chromosome; ici, il s'agit du bras court d'un chromosome du groupe C, en l'occurrence le 12, transloqué sur le bras long désigné par la lettre q d'un chromosome du groupe F, le 19. La translocation du bras court du chromosome 12 sur le chromosome 19 réalise un nouveau chromosome, et le caryotype s'écrit :

46, XX, $t(Cp-; Fq+)$ - (Fig. 16)

Cette translocation chromosomique se retrouve également chez une soeur (III_4) de Daniel mais elle est équilibrée car les phénotypes de la mère et de la soeur sont normaux.

Les caryotypes du reste de la fratrie et de la famille sont normaux.

- Les autres examens de laboratoire.

- Les dermatoglyphes sont anormaux :

- Equivalent d'un pli palmaire transverse à droite et à gauche (Fig. 15).
- Présence d'arches sur 9 doigts et boucle cubitale à 2 crêtes sur le I G.
- Absence de pli de flexion distal du V G, IV G et IV D, avec brachymésophalangie de tous les doigts.
- Présence d'une figure en cible sur les deux éminences thénar.
- Présence d'un seul triradius sous digital (3ème et 4ème doigts) souligné à gauche par un triradius délimitant une petite boucle à ouverture cubitale. Triradius t' à gauche.

- L'hémogramme ne montre pas de formule anormale, ni d'anomalies morphologiques des hématies.

- Absence de sucre et d'albumine dans les urines.

- Au culot urinaire, pas d'atteinte rénale. Le bilan calcique est normal :

calcémie : 89 mg/l

phosphorémie : 41 mg/l

phosphatase alcaline : 3 U.B.

calciurie : traces indosables.

- Le fond d'oeil est normal.

- Des examens biochimiques particuliers ont été pratiqués chez le Professeur agrégé JEROME :

- Phosphatases alcalines leucocytaires : 40,6, soit à la limite supérieure de la normale.

- Phosphatases acides des polynucléaires totaux : 109,6, soit à la limite supérieure de la normale (74,8).

- Métabolisme du tryptophane :

$$\text{Rapport : } \frac{5 \text{ HIAA}}{\text{cynurénine}} = \frac{3,30}{\text{normal}}$$

- Chromatographie des acides aminés du sérum : double pic sérine, glutamine sans signification pathologique.

o
o o

D - ETUDE SANGUINE

Le groupe Rhésus de Daniel est anormal : D⁺⁺.

Cette anomalie se retrouve chez la mère porteuse de la translocation, mais également chez des sujets indemnes, la soeur et la grand-mère maternelle.

Nous empruntons à la thèse de A.M. LEFEBVRE (12) l'étude des groupes sanguins de la famille F... qui a été faite au Laboratoire du Docteur SALMON à l'Hôpital Saint-Antoine.

L'enfant présentait en effet un phénotype Rh : C^+ , c^- , D^+ , E^- et e^+ , alors que celui de sa mère était : C^- , c^+ , D^+ , E^- et e^+ ; le génotype de l'enfant ne pouvait être expliqué, ni par le génotype CDe/CDe , ni par le génotype CDe/Cde , puisque le phénotype de sa mère ne comporte pas C mais seulement c.

Par ailleurs, les hématies de l'enfant étaient agglutinables par des anticorps anti Rh incomplets, caractère révélant classiquement la présence d'un chromosome D^{--} , chromosome exceptionnel capable de produire l'antigène Rh standard (D), mais ni les antigènes C ou c ni E ou e. Mais on pouvait expliquer cette apparente incompatibilité des systèmes rhésus de l'enfant et de sa mère, par l'hypothèse que tous deux sont porteurs d'un chromosome "silencieux" D^{--} à l'état hétérozygote. Le génotype de l'enfant est alors :

$$CDe / D^{--}$$

celui de sa mère :

$$cDe / D^{--}$$

Ce chromosome a été retrouvé chez d'autres membres de la famille, rendant compte d'incompatibilités apparentes.

Une deuxième preuve de l'existence de ce chromosome D^{--} peut être apportée par la découverte d'un excès de matériel Rh standard; en effet, les hématies des sujets porteurs de D^{--} sont agglutinables par les anticorps anti-Rh standard normalement non agglutinants.

La transmission du chromosome D^{--} se fait suivant un type mendélien mais est différente de celle de la translocation; en effet, on retrouve le caractère D^{--} chez 15 membres de la famille, alors que

trois personnes seulement sont porteuses d'anomalies caryotypiques. A signaler que ces trois personnes sont toutes D^{--} .

Trois familles D^{--} hétérozygotes sont actuellement connues et étudiées; celle de LAWLER à Londres, celle de HEINKEN à Stockholm, et la famille F... à Paris. On retrouve en étudiant ces familles la transmission $1/2$, $1/2$ des hétérozygotes.

L'origine du caractère D^{--} peut être expliquée non par une perte de substance génique, mais par un blocage de la lecture du système Rh; on sait, en effet, que trois loci adjacents D, C, E, contrôlent chacun la spécificité d'un enzyme. Les enzymes déterminés spécifiquement par les gènes sur un chromosome sont dans l'espace disposés de manière contiguë et agissent de telle sorte que chaque enzyme ajoute une nouvelle spécificité à la substance. L'enzyme C étant sous la dépendance de l'action de l'enzyme D et l'enzyme E dépendant de celle de C; ainsi, si une mutation se produit quelque part, il en résulte un blocage et le reste de la structure antigénique ne sera pas exprimé dans le phénotype.

Quels sont les rapports entre la translocation $Cp-;Fq+$ (la seule connue actuellement) et la présence d'un groupe Rh D^{--} ?

La coexistence de ces deux anomalies rarissimes évoque une relation, mais on ne peut rien apporter de tangible à cette relation. Des études ont été faites sur l'association de remaniements chromosomiques et de caractères sanguins anormaux, mais ne permettent pas de conclure.

S'il existe une relation, on pourrait évoquer " une aneusomie de recombinaison " (LEJEUNE, BERGER, 1965), c'est-à-dire, un déséquilibre génique sans modification morphologique. On peut considérer qu'un remaniement de structure présent chez un membre de la famille sans modification caryotypique puisse être responsable de la trans-

location secondairement apparue; si les limites du remaniement primaire intéressaient ce système Rhésus, la coexistence des deux anomalies pourrait être expliquée.

Actuellement, rien ne permet d'affirmer ou d'infirmar cette hypothèse.



E - ETUDE FAMILIALE

La composition de la famille de cet enfant figure sur l'arbre généalogique simplifié (Fig. 13). Une généalogie plus complète se trouve dans un travail publié par les Annales de Génétique (14).

Nous avons vu, qu'outre le père et la mère, la fratrie de Daniel comporte quatre enfants dont Daniel. Il existe une soeur aînée (III₁), Annie, née en Janvier 1955, un frère, Michel, plus jeune que Daniel, né en Août 1961 (III₃) et une jeune soeur, Francine, née en Juin 1965 (III₄).

Le caryotype de Monsieur F... (II₄), le père de Daniel, ceux de Annie (III₁) et de Michel (III₃) sont normaux.

Le caryotype de Madame F... (II₅), déjà étudié, montre une translocation du bras court du chromosome 12 sur le chromosome 19, avec 46 chromosomes.

Francine, la dernière née de la famille (III₄) présente un caryotype exactement semblable à celui de sa mère, c'est-à-dire

un caryotype féminin avec un chromosome pseudo 17 remplaçant un chromosome 19 et un chromosome pseudo D remplaçant un chromosome moyen, c'est-à-dire du groupe C.

Dès lors, la compréhension des anomalies chromosomiques de la famille de Daniel s'éclaire.

Madame F... et Francine qui ont un phénotype normal, sont, très vraisemblablement, porteuses d'une translocation équilibrée $t(Cp-;Fq+)$; le matériel chromosomique enlevé à un chromosome moyen (très probablement le bras court d'un chromosome 12) se retrouve en supplément sur un chromosome F (probablement le 19), ayant acquis de ce fait une morphologie voisine d'un chromosome 17. Il n'y a pas chez elles de supplément de matériel génique.

Chez Daniel, au contraire, les chromosomes moyens, et en particulier le chromosome 12, sont normaux, mais il a reçu de sa mère le chromosome remanié, ressemblant au chromosome 17, et on peut conclure que cet enfant est trisomique pour la majeure partie du bras court du chromosome 12.

e
e e

III - Rappel de la nomenclature des chromosomes
et du mécanisme d'une translocation.

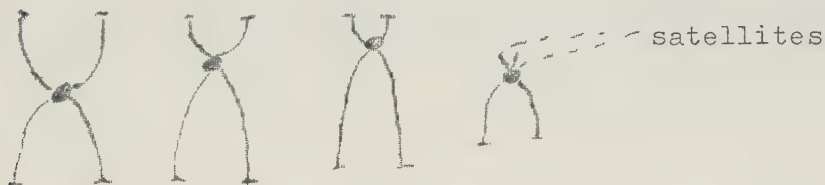
- Conséquence d'une translocation - Filiation -

A. - NOMENCLATURE des CHROMOSOMES

Les chromosomes portent les gènes déterminant les caractères héréditaires d'un individu.

Le caryotype est l'ensemble des chromosomes d'une espèce donnée.

Les chromosomes se groupent par paires; chaque paire chromosomique est constituée d'un chromosome venant de la mère et d'un chromosome venant du père. Ils se classent par ordre de grandeur décroissante du numéro 1 au numéro 22 et d'après la position du centromère.



centromère médian, submédian, distal, acrocentrique, ce qui détermine sept groupes à l'intérieur desquels les chromosomes sont rangés par ordre de taille décroissante.

- groupe A : chromosomes 1 - 2 - 3,
grands chromosomes à centromère presque médian.
- groupe B : chromosomes 4 - 5,
grands chromosomes à centromère distal.
- groupe C : chromosomes 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12,
chromosomes de taille moyenne à centromère submédian.

- groupe D : chromosomes 13 - 14 - 15,
chromosomes de taille moyenne à centromère terminal (chromosomes
acrocentriques). Le chromosome 13 a des satellites proéminents
sur le bras court. Le chromosome 14 a de petits satellites. Le
chromosome 15 n'en a pas ou presque pas.
- groupe E : chromosomes 16 - 17 - 18,
chromosomes petits à centromère médian ou submédian.
- groupe F : chromosomes 19 - 20,
petits chromosomes à centromère quasi médian.
- groupe G : chromosomes 21 - 22,
très petits chromosomes acrocentriques.

En plus de ces vingt-deux paires de chromosomes appelés
autosomes, il existe une paire de chromosomes sexuels appelés
hétérochromosomes :

X, chromosome de taille moyenne à centromère submédian,
à rapprocher du groupe C,

Y, très petit chromosome ressemblant à ceux du groupe G.

Cette classification internationale a été établie à Denver
en 1960. Elle est toujours en vigueur mais depuis le Congrès de
Chicago, en 1966, (1), on désigne par :

- p le bras court d'un chromosome,
- q le bras long.

Le caryotype s'écrit en faisant précéder les chromosomes sexuels en lettres du nombre en chiffres des paires chromosomiques totales, ces deux entités séparées par une virgule.

Exemple de caryotypes normaux :

46,XY. et 46,XX.

Une translocation équilibrée entre le bras court d'un chromosome du groupe B et le bras long d'un chromosome du groupe D s'écrit :

46,XY, t(Bp-;Dq⁺).

Une trisomie 21 s'écrit :

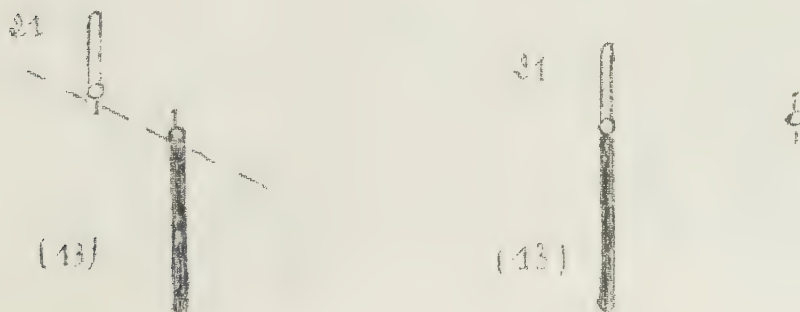
47,XY, 21+.

- o -

B. - MECANISME d'une TRANSLOCATION

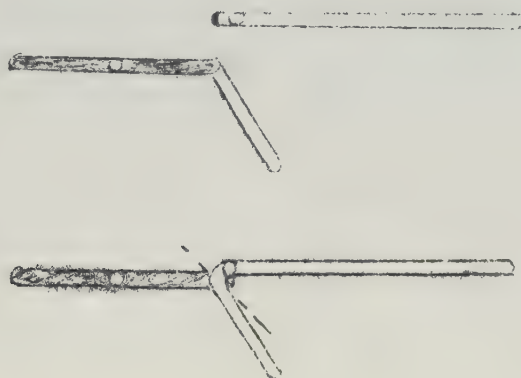
On appelle translocation la fusion entre deux chromosomes avec formation d'un nouveau chromosome. Le type le plus simple est réalisé par la fusion centrométrique ou centrique encore appelée terminale, qui ne nécessite que deux cassures pour se produire, mais qui suppose l'élimination d'un centromère ainsi que des petits bras chromosomiques qui y sont attachés.

Nous empruntons au livre de Messieurs TURPIN et LEJEUNE " Les Chromosomes humains ", le schéma du mécanisme d'une translocation entre un chromosome du groupe D et un chromosome du groupe G.



Le fragment centrique est secondairement perdu.

Les translocations peuvent être réciproques comme c'est le cas pour le petit F...

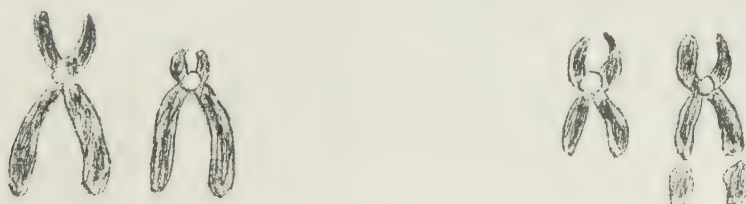


Le chromosome noir représente le chromosome 19, et le chromosome clair, le 12. On voit que lors de la translocation, un petit fragment terminal du chromosome 19 vient s'accoler au niveau de la cassure du chromosome 12.

Lors de la méïose, si la ségrégation se fait normalement, les gamètes sont équilibrés (normaux ou porteurs de la translocation). S'il y a malségrégation, on aboutira à des gamètes déséquilibrés.

Il est à remarquer qu'en cas de translocation terminale, les échanges de chromatides entre les éléments remaniés ne modifient pas leur structure génique, et que cela n'entraîne aucun désavantage apparemment visible pour les porteurs hétérozygotes de tels remaniements.

Pour la famille F..., la translocation du bras court du chromosome 12 sur le chromosome 19, telle qu'elle existe chez Madame F..., peut être schématiquement représentée ainsi :



Pour simplifier le schéma, il n'est pas tenu compte du caractère réciproque de la translocation.

La ségrégation méïotique d'une telle translocation chez un sujet hétérozygote entraîne pour la descendance quatre possibilités (Fig. 17), qui se réduisent à trois types d'enfants :

- première possibilité : l'enfant est normal,
- deuxième possibilité : l'enfant est trisomique pour le bras court du chromosome 12,
- troisième possibilité : l'enfant est haploïde pour le bras court du chromosome 12,
- quatrième possibilité : l'enfant est porteur de la translocation.

Le sujet haploïde pour le bras court du chromosome 12 est sans doute non viable, car il n'a jamais été décrit jusqu'à ce jour une telle anomalie chromosomique.

La première observation de translocation a été publiée en 1959 par TURPIN, LEJEUNE, LAFOURCADE (21); il s'agit d'un enfant de quatre ans, hypotrophique, présentant un retard psycho-moteur et des malformations vertébrales (polyspondylie). Le caryotype de cet enfant montre 45 chromosomes par fusion d'un chromosome du groupe G avec un chromosome du groupe D.

La première trisomie à 46 chromosomes, c'est-à-dire, résultant d'une translocation est l'observation publiée en 1960 par POLANI et coll. (17). Il s'agit d'un enfant de dix ans, phénotypement mongolien, pour lequel un caryotype avait été demandé en raison du jeune âge de la mère (21 ans). Le caryotype de l'enfant montrait une translocation réciproque entre le chromosome 15 et le chromosome 21 (suivant la nomenclature de cette époque, celui-ci était désigné par le chiffre 22), avec 46 chromosomes. Il n'y avait pas d'anomalie caryotypique chez les parents.

C. - FILIATION

C'est chez Madame F... (II₅) qu'est probablement apparue la translocation car l'étude des caryotypes des parents de Madame F... (I₁ et I₂) et des frères et des soeurs de Madame F... (II₁, II₃, et II₆) n'a montré aucune anomalie chromosomique; cette étude a été faite par le Professeur LEJEUNE et ses collaborateurs.

L'union de Madame F... avec un homme de caryotype normal pouvait donner théoriquement quatre possibilités comme nous l'avons déjà vu (Fig. 17).

1°/ - L'enfant hérite de sa mère le chromosome supposé 12 normal et le chromosome supposé 19 normal. Le caryotype de cet enfant est normal : c'est le cas de la soeur aînée (III₁) et du jeune frère de Daniel (III₃).

2°/ - L'enfant hérite de sa mère le chromosome 12 normal et le chromosome 19 transloqué (pseudo 17). Il est porteur d'une trisomie pour le bras court du chromosome 12. Il a un excès de matériel génique et présente le tableau clinique de Daniel.

3°/ - L'enfant hérite de sa mère le chromosome 12 amputé de son bras court et le chromosome 19 normal. Il présente une délétion du bras court du chromosome 12 et un déficit de matériel génique. Il n'y a pas de représentant de cette éventualité dans la famille F..., mais il est probable que ce sujet n'est pas viable.

4°/ - L'enfant hérite de sa mère le chromosome 12 amputé de son bras court et le chromosome 19 porteur de la translocation. Son caryotype est identique à celui de sa mère, et le phénotype est normal. C'est le cas de la plus jeune soeur de Daniel (III₄).

Au total, une femme porteuse d'une translocation équilibrée du bras court du chromosome C sur le chromosome F a, à chaque grossesse :

- une chance sur quatre d'avoir un enfant normal, au point de vue caryotype et au point de vue phénotype,
- une chance sur quatre d'avoir un enfant porteur de la translocation équilibrée, phénotype normal,
- une chance sur quatre d'avoir un enfant porteur de la délétion du bras court du chromosome C et qui n'est peut-être pas viable,
- une chance sur quatre d'avoir un enfant trisomique pour le bras court du chromosome C, retardé et malformé comme Daniel.

Si l'on admet que la troisième combinaison n'est pas viable, car jusqu'à présent on ne connaît pas d'enfant représentant cette catégorie, le risque de mettre au monde un enfant malformé est de un sur trois. Le même pronostic peut être envisagé pour la jeune soeur de Daniel, porteuse de la translocation (III_4), quand elle sera en âge d'avoir des enfants.

Cette probabilité de une chance sur trois d'avoir un enfant malformé est valable quelle que soit la nature du chromosome transloqué et lorsque la mère est porteuse de la translocation.

Des études statistiques ont été faites sur 120 enfants issus de 39 mères porteuses d'une translocation 21ND par le Professeur LEJEUNE (22), qui retrouvent cette même proportion de un sur trois. Par contre, quand le père est porteur de la translocation, les risques d'avoir un enfant malformé diminuent considérablement.

Par ailleurs, il existe un risque certain de voir apparaître une ségrégation anormale des chromosomes des autres paires (autre que la 12ème et la 19ème paires) lorsqu'un des parents est porteur d'une translocation et il ne serait pas étonnant de voir apparaître chez les descendants de la plus jeune soeur de Daniel (III_4),

si elle a des enfants, ceci étant exclu après une intervention chirurgicale chez Madame F..., un syndrome de Turner ou de Klinefelter.

Dans son livre " Les Chromosomes humains " (22), le Professeur LEJEUNE cite le cas d'un syndrome de Klinefelter avec un caryotype XXY chez un enfant dont le père avait une translocation 14~15.

o
o o

IV. - AUTRES TRISOMIES C :

A - partielles,

B - totales,

C - avec mosaïque

D - tableau récapitulatif et discussion
des différents éléments cliniques.

Les publications de trisomies partielles ou totales du groupe C ne sont pas très nombreuses; nous en avons relevé dans la littérature quinze observations. Parmi celles-ci, on peut distinguer :

- 1/- Les trisomies partielles et c'est à ce groupe que nous rattacherons le petit F...,
- 2/- Les trisomies complètes; nous n'avons retrouvé qu'une seule observation de ce genre.
- 3/- Les trisomies avec mosaïque, les plus nombreuses.

- o -

A - TRISOMIES PARTIELLES

Dans la première série, nous avons retrouvé six observations.

a - En 1962, J.H. EDWARDS et ses collaborateurs (2) rapportent le cas d'un garçon de 4 ans $\frac{1}{2}$ et de sa soeur âgée de 10 mois qui présentent tous deux :

- . un retard mental,
- . une dysmorphie faciale avec un hypertélorisme, une protrusion de la lèvre supérieure et une cloison nasale proéminente, une implantation basse des oreilles; il existe, en outre, une étroitesse des conduits auditifs et une large ouverture de la fontanelle antérieure.
- . une hyperlaxité ligamentaire des articulations métacarpo-phalangiennes des deux mains avec clinodactylie du Vème doigt et une brièveté des IVème et Vème orteils.

L'indice de segmentation des polynucléaires est normal.

Le caryotype des deux enfants montre une trisomie pour le bras court d'un chromosome du groupe C, probablement le 9.

Le père est porteur d'une translocation équilibrée :

46, XY,t(Cp-;Bq+)

b - En 1965, (6), de GROUCHY et CANET publient l'observation d'un enfant de 12 mois, trisomique pour un fragment du chromosome 10 transloqué sur un 13 - 15. La mère et un frère, phénotypement normaux, ont un chromosome du groupe C, probablement le 10, anormalement petit et un chromosome du groupe D anormalement long.

Certaines anomalies cliniques rappellent un peu celles du petit F...

- . hypertélorisme, légère obliquité anti-mongoloïde des yeux, ensellure marquée du nez, implantation basse des oreilles,
- . retard psycho-moteur et staturo-pondéral.

Mais, malgré certaines ressemblances, l'aspect des enfants ne peut être confondu.

Enfin, cet enfant était atteint de malformations viscérales graves : hydronéphrose bilatérale et cardiopathie probable.

c - En 1966, GRAY et ses collaborateurs rapportent deux observations (4 et 5) :

- . L'une concerne un enfant de sexe masculin de un mois mort à l'âge de 3 mois ½, atteint de malformations multiples :
 - . pieds bots varus équin bilatéral,
 - . omphalocèle,

- . rétraction des mamelons,
- . malformation cardiaque à type de tronc artériel commun.

L'enfant est trisomique pour le bras court d'un chromosome du groupe 6 - 12, et chez la mère, il existe une translocation équilibrée du bras court d'un chromosome du groupe C sur le bras long d'un chromosome 21 - 22 avec perte du bras court de celui-ci.

- . L'autre concerne un enfant, également décédé à l'âge de 4 mois, lui aussi polymalformé :

- . bec-de-lièvre bilatéral,
- . hypertélorisme,
- . pied bot varus équin bilatéral,
- . flexion bilatérale des doigts avec position fixée de l'index passant au-dessus du médus.

Là encore, l'enfant est porteur de malformations viscérales majeures :

- . sténose du pylore opérée à l'âge de 15 jours,
- . tronc artériel commun.

L'enfant est trisomique pour le bras long d'un chromosome 6 - 12.

d - Enfin, en 1967, de GROUCHY publie deux observations (7 et 8) :

- Il s'agit pour la première fois d'un enfant décédé à l'âge de 4 mois.

A la naissance, son poids est de 2,500 kg; il existait un livédo généralisé; il n'y a pas de dysmorphie faciale importante, à part une racine et des ailes du nez largement implantées; par contre

il existe une hyperlaxité ligamentaire de grande amplitude et une dextrocardie sans situs inversus.

A la radiographie, les os sont grêles.

Le caryotype est : 46,XY,Bq+, et après l'examen du caryotype de la mère chez qui on retrouve une translocation équilibrée du bras court d'un chromosome C (le 7 ou le 8) sur le bras long d'un B, on peut identifier l'excès chromosomique comme étant le bras court d'un C (7 ou 8). Il n'y a pas d'anomalie des groupes sanguins.

- La deuxième observation est celle d'un enfant décédé à l'âge de deux mois et demi. Il existe une microsomie; après une gestation de quarante-deux semaines, le poids de naissance est de 1950 grammes, pour une taille de 41 cm avec microcéphalie.

L'enfant présente des malformations multiples :

- . bec-de-lièvre total gauche avec fissure palatine,
- . oreilles implantées bas et mal ourlées,
- . membres courts,
- . mains botes et orteils mal formés.

Il existe un retard osseux, avec malformations :

- . luxation bilatérale des hanches,
- . absence d'une vertèbre dorsale.

La verge est atrophique.

Les malformations viscérales associent une hernie hiatale, un poumon droit bilobé, une artère sous-clavière anormale.

L'enfant est trisomique pour le bras long d'un 10 ou d'un 12.

Le père et une soeur sont porteurs d'une translocation équilibrée :

$t(Cq-;Dp+)$

Il existe, en outre, chez le père et la soeur et chez le proposant une inversion péricentrique d'un 6, mais ce remaniement est, d'après les auteurs, indépendant de la première anomalie.

Pas d'anomalie des groupes sanguins.

- 0 -

B - TRISOMIE COMPLETE

Dans la série des trisomies complètes du groupe C, nous n'avons retrouvé qu'une seule observation, celle de JALBERT et coll. (10).

Il s'agit d'une fille de 7 ans.

Le visage est particulier :

- rétrognathisme,
- implantation basse des cheveux,
- oreilles mal ourlées,
- les diamètres bi-trochantérien et bi-acromial sont étroits : 24 cm chacun.

L'enraidissement articulaire est net et généralisé.

Le retard mental est important avec un quotient intellectuel voisin de 50.

A la radio, épaulement des os plats visibles surtout au niveau des côtes et des omoplates.

L'élimination des acides aminés urinaires est abondante à la limite de la normale avec une large tache de proline.

Les dermatoglyphes sont anormaux : pli oblique profond siègeant à l'union de la région thénarienne et du premier espace interdigital, triradius en t, cinq figures d'arches dans les dermatoglyphes digitaux.

La chromatine sexuelle est de type féminin.

Au caryotype, existence d'un chromosome surnuméraire 6 -12, un dix ou un douze.

Il n'est pas fait mention des caryotypes des parents.

Il est à remarquer que le nombre des mitoses observées pour l'établissement du caryotype est de 22, alors qu'il est plus élevé dans la plupart des autres observations : 79 pour le malade de EL ALFI 57 pour STALDER, par exemple.

- o -

C - TRISOMIE AVEC MOSAÏQUE

La troisième catégorie comprend les trisomies C avec mosaïque. Nous avons relevé huit cas dans la littérature.

a - La malade JACOBS et coll. (9) est une jeune fille de 19 ans dont l'anomalie chromosomique (trisomie pour la 11ème paire) a été découverte lors de l'étude chromosomique d'aménorrhées primaires.

Elle est de petite taille : 154,5 cm, et présente une contracture analogue à celle de la maladie de Dupuytren.

Le retard mental est patent, non chiffré.

Il n'y a pas d'anomalie des organes génitaux externes, mais à la laparotomie, il y a une hypoplasie des organes génitaux internes.

b - Le malade d'EL ALFI et coll. (3), trisomique également pour la 11^{ème} paire, dans le cadre d'une mosaïque, est un homme de 54 ans de petite taille : 152 cm.

Le faciès est particulier :

- . hypertélorisme,
- . protrusion de la mâchoire inférieure,
- . base du nez élargie,

La peau est sèche et rugueuse; les pieds et les mains petits avec clinodactylie du cinquième doigt.

Il existe un hypogonadisme associé à une descente testiculaire imparfaite.

A la radio : épaissement des os du crâne.

Le caryotype est une mosaïque de 46 et 47 chromosomes avec trisomie pour le groupe 6 - 12; l'autoradiographie excluant un chromosome sexuel.

c - Le malade de PFEIFFER et coll. (18) est un jeune garçon retardé mental, dysmorphique à type de micrognathie avec oreilles et cheveux bas implantés.

Il est hypospade et cryptorchide.

Son âge osseux est légèrement en avance.

Son caryotype est une mosaïque avec trisomie 6 - 12.

d - En 1963, STALDER et Coll. (19) publient l'histoire d'un enfant de 2 ans $\frac{3}{4}$ qui, outre un retard mental chiffré à 56 %, a une contracture en flexion des quatre derniers doigts des deux mains.

Il n'y a pas d'anomalie génitale, mais l'âge osseux est de 6 ans avec une taille en accord avec l'âge chronologique et les os sont anormalement minces avec une étroitesse particulière des os iliaques.

L'enfant est trisomique avec mosaïque pour un chromosome du groupe C.

e - La cinquième observation de ce groupe concerne une femme de 33 ans physiquement et mentalement normale (20).

- Son premier enfant est normal après une grossesse menée à terme.
- Le deuxième enfant est un prématuré de 6 mois $\frac{1}{2}$, il meurt au deuxième jour de la vie : à l'autopsie, il n'existe qu'un seul rein, en outre, l'enfant avait une volumineuse omphalocèle.
- Le troisième enfant est mort-né anencéphale.

Les deux dernières gestations s'étaient accompagnées d'une légère hypertension et d'un hydramnios.

On ne sait pas si les caryotypes ont été pratiqués chez les trois enfants, l'observation de STOLTE et Coll. (20) ne mentionne que celui de la mère qui est porteuse d'une mosaïque formée de 70 % de cellules à 46 chromosomes et 30 % de cellules à 47 chromosomes, avec chromosome surnuméraire de type 6 - 12.

La chromatine sexuelle est de type féminin.

f - Le malade de WOLF et Coll. (23) est un jeune garçon, mort à l'âge de 9 jours par apnée. Outre une dysmorphie faciale avec hypertélorisme et dysplasie de l'oreille, l'enfant est cryptorchide; sa peau est très épaisse et évoque l'aspect d'une ichtyose congénitale. La malformation cardiaque dont il est atteint, et se traduisant par une augmentation considérable de l'ombre cardiaque, n'a pu être précisée.

Il est trisomique pour un chromosome du groupe C; dans le cadre d'une mosaïque, ce chromosome C n'a pu être identifié.

g - En 1965, LONGO et Coll. (15) publient l'histoire d'un enfant mort à l'âge de 2 mois avec volumineuse omphalocèle et malformation de la partie occipitale crânienne, au caryotype mosaïque avec trisomie pour un chromosome du groupe 6 - 12, probablement le 8.

Les auteurs rapprochent ce cas de 8 autres trisomies 8, avec hydrocéphalie ou myéloméningocèle qu'ils ont eux-mêmes observées.

h - Le dernier exemple de trisomie C avec mosaïque est celui de MONNET et Coll. (16).

Il s'agit d'un enfant de 8 mois qui présente la triade :

- . hypertélorisme,
- . rétrognathisme,
- . oreilles bas implantées.

Une limitation articulaire surtout nette au niveau des épaules, des coudes et des genoux, alors que les doigts sont fléchis.

Il n'y a pas de rotule; il existe une synostose de L4 - L5.

Le quotient intellectuel est de 75 % et l'enfant meurt à l'âge de 9 mois.

A l'autopsie, on trouve une communication interventriculaire et un canal artériel avec hypertension pulmonaire expliquant le gros coeur radiologique avec surcharge pulmonaire.

Il y a une ébauche de pli palmaire médian de la main gauche.

L'étude enzymatique et chromatographique des acides aminés est normale ainsi que celle des groupes sanguins.

Au caryotype, existence d'une mosaïque avec trisomie 6 -12; les caryotypes des parents sont normaux.

Dysmorphie faciale	Syndrome articulaire	Déficience mentale	Malformations viscérales	Malformations squelettiques	Signes osseux	Anomalies Organes génitaux	Caryotype
	Contracture	+		Petite taille		Hypoplasie des O. G. I.	46, XX/47, XX, C+
+		+			Epaississement des os du crâne	Hypogonadisme Descente testiculaire +	46, XY/47, XY, C+
+		+			Avance âge osseux	Cryptorchide Hypospade	46, XY/47, XY, C+
	Contracture	+			Avance de l'âge osseux. Os grêles.		46, XY/47, XY, C+
		NON	2 enfants anormaux				46, XX/47, XX, C+
+			Malformations cardiaques, Surcharge pulmonaire			Cryptorchide	46, XY/47, XY, C+
			Omphalocèle				46, XY/47, XY, C+
	Limitation des mouvements des articulations.		C.I.V. + Cal artériel + Hypertension pulmonaire.	Absence de rotules Synostose L4 - L5			46, XY/47, XY, C+

JACOBS
& Coll.

EL ALFI
& Coll.

PFEIFFER
& Coll.

STALDER
& Coll.

STOLTE
& Coll.

WOLF

LONGO
& Coll.

KONNET
& Coll.

Dysmorphie faciale	Syndrome articulaire	Déficience mentale	Malformations viscérales	Malformations squelettiques	Signes osseux	Anomalies Organes génitaux	Caryotype
+	Hyperlaxité ligamentaire	+					46, XY, Bq+
+		+	Hydronéphrose Cardiopathie				46, XY, Dq+
+	Hyperlaxité ligamentaire		Cardiopathie Cardiopathie Sténose pylorique	Pieds bots Pieds bots Bec-de-lièvre			?
	Hyperlaxité ligamentaire Hyperlaxité ligamentaire		Dextrocardie Hernie hiatale Poumon bilobé Malformations vasculaires		Os grêles Retard osseux	Verge atrophique	46, WY, Bq+ 46, XY, Dp+
+		+		Anomalies des ongles, des doigts et des orteils.	Retard osseux		46, XY, Fq+
TRISOMIE C TOTALE							
+	Enraidissement articulaire	+		Petit diamètre Bi-trochantérien Bi-acromial			47, XX, C+

EDWARDS
& Coll.

de GROUCHY
& CANET

GRAY(1)
&
Coll.(2)

de GROUCHY
(1)
(2)

Daniel F.

JALBERT
& Coll.

Nous avons réuni dans un tableau les principales anomalies cliniques rencontrées dans les différents cas de trisomie C.

Nous voyons que la dysmorphie faciale, comme dans d'autres maladies chromosomiques, est une des caractéristiques les plus constantes et, par là, n'a rien de spécifique. L'hypertélorisme, l'implantation basse des cheveux ou des oreilles, le rétrognathisme sont parmi les éléments les plus fréquemment retrouvés. Le faciès de Daniel F... présente, comme nous l'avons décrit, des éléments dysmorphiques sans que l'on puisse le comparer, sur les reproductions photographiques, aux autres représentants des différentes trisomies C.

L'anomalie de souplesse de l'appareil ligamentaire au niveau des articulations est également retrouvée huit fois sur seize, l'atteinte est polymorphe; qu'il s'agisse d'une diminution ou d'une exagération de la mobilité articulaire, que cette atteinte soit généralisée ou localisée à quelques articulations des extrémités.

Chez le jeune Daniel, il n'existe pas de rétraction tendineuse, ni d'hyperlaxité ligamentaire.

Le retard mental est quasi constant, chaque fois qu'il a pu être mesuré, car sur seize observations, six enfants n'ont pas dépassé l'âge de 4 mois, et il est difficile de préjuger jusqu'à 4 mois du développement mental d'un nourrisson; mais le retard mental existe dans toutes les observations où l'âge du sujet en permettait l'appréciation comme chez le petit F..., sauf pour la malade de STOLTE, une femme de 33 ans mentalement normale.

Parmi les malformations viscérales, (huit cas sur seize), l'appareil le plus fréquemment atteint est le coeur (7 fois sur 8 atteintes). Chez le jeune Daniel, il n'existe pas d'anomalie viscérale cliniquement ou radiologiquement décelable.

Les examens radiologiques donnent des renseignements de nature opposée suivant les observations; ainsi, on trouve deux cas d'avance osseuse, pour deux cas de retard osseux, exemple auquel appartient notre observation.

Le malade d'EL ALFI a un épaissement des os du crâne, alors que chez un malade de GROUCHY, les os sont grêles. Les anomalies radiologiques osseuses décrites chez le jeune Daniel ne sont signalées par aucun des auteurs, de même que les anomalies des ongles.

Dans cinq observations, il est mentionné des organes génitaux externes ou internes anormaux; là encore, il n'existe rien de semblable chez le jeune F...

Enfin, dans les observations où les groupes sanguins ont été étudiés, ils ont été trouvés normaux.

o

o

o

V. - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- L'aspect morphologique de l'enfant, surtout au niveau de son visage, la présence de plis palmaires anormaux, le retard mental évoquent une aberration chromosomique sans qu'il soit possible de déterminer la paire chromosomique en cause. Comme nous l'avons vu lors de l'étude des autres trisomies C, la dysmorphie faciale et le retard mental sont quasi constants. Il en est de même lors d'anomalies chromosomiques intéressant d'autres chromosomes. Ainsi, l'hyper-télorisme fait partie du tableau clinique de la trisomie 21 et de la maladie du cri du chat (délétion de la moitié du bras court du chromosome 5).

Seul, le caryotype permet de préciser l'aberration chromosomique, sa pratique est orientée par " l'air de famille " que présentent les sujets porteurs de telles maladies.

- L'aspect des ongles du jeune Daniel peut orienter vers une affection osseuse, à l'hérédité mendélienne dominante ; l'ostéo-onycho-dysplasie qui associe :

- des malformations unguéales :
 - . soit agénésie totale,
 - . soit diminution de la surface unguéale qui devient concave, et disparition de la lunule,
 - . soit striation longitudinale de l'ongle et présence d'un sillon médian séparant deux concavités latérales.
- une dysplasie rotulienne :
 - . l'anomalie la plus fréquente est une agénésie ou une hypogénésie.

- une dysplasie pelvienne :

- présence de cornes iliaques : ce sont des petites formations osseuses pyramidales de quelques centimètres de large, implantées symétriquement sur les fosses iliaques externes à quelques centimètres de l'articulation sacro-iliaque.

- une luxation de la tête radiale.

- Seul, l'aspect des ongles a pu faire évoquer ce diagnostic mais la présence clinique des rotules, l'apparition de leur point d'ossification, l'absence de cornes iliaques et d'anomalie du coude l'éliminent facilement.



VI. - CONCLUSIONS

=====

Parmi les observations de Trisomie C avec ou sans mosaïque, celle du jeune Daniel F... est un cas original de trisomie partielle pour le bras court d'un chromosome C, probablement le 12, qui se traduit chez un jeune garçon de 11 ans par :

- des anomalies morphologiques dont nous rappelons les principales :
 - . au niveau du visage : hypertélorisme et obliquité anti-mongoloïdes des fentes palpébrales, implantation basse d'oreilles mal formées; dents écartées et abrasées,
 - . au niveau des mains et des pieds : présence d'ongles minuscules, punctiformes des deux index et des deuxième et cinquième orteils.
- un retard mental avec quotient intellectuel chiffré à 50.
- des anomalies radiologiques à type pseudo-épiphyses des métacarpiens et des métatarsiens, associées à un retard de l'âge osseux.

L'étude clinique et caryotypique de la famille décèle chez la mère et une soeur de l'enfant, phénotypement normales, une translocation équilibrée du bras court du chromosome C sur un chromosome F, probablement le 19.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas identiques, tant sur le plan clinique, radiologique que lors de l'étude du caryotype et la confrontation avec les autres trisomies du groupe C

n'isole pas un syndrome clinique bien caractérisé permettant au clinicien d'en faire le diagnostic; cependant un certain nombre de particularités peuvent faire suspecter l'anomalie chromosomique.

Ainsi, devant un enfant qui présente :

- un retard mental,
- une dysmorphie faciale à type d'hypertélorisme, ou implantation basse des oreilles ou des cheveux, ou un défaut de modelage du pavillon de l'oreille,
- une exagération ou une diminution de la souplesse ligamentaire articulaire,

il faut penser à une anomalie chromosomique et pratiquer un caryotype à plus forte raison si aux signes précédents s'associent (mais ceci est plus rare et fait défaut dans notre observation) une malformation viscérale ou squelettique, une insuffisance génitale.

L'accumulation de cas semblables à notre observation permettra un jour une localisation des gènes chromosomiques, les exemples étant peu nombreux, il est intéressant de savoir cliniquement suspecter la tare chromosomique et de la confirmer par un caryotype.

L'intérêt de la mise en évidence de ces maladies chromosomiques réside encore, non dans l'espoir d'une action thérapeutique correctrice, mais dans la possibilité de les prévenir. La découverte de la trisomie du jeune Daniel a permis celle de la translocation de sa mère et de sa jeune soeur chez lesquelles le risque d'avoir un enfant mal formé est de un sur trois. Il est alors possible d'informer ces sujets de cette redoutable potentialité.

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

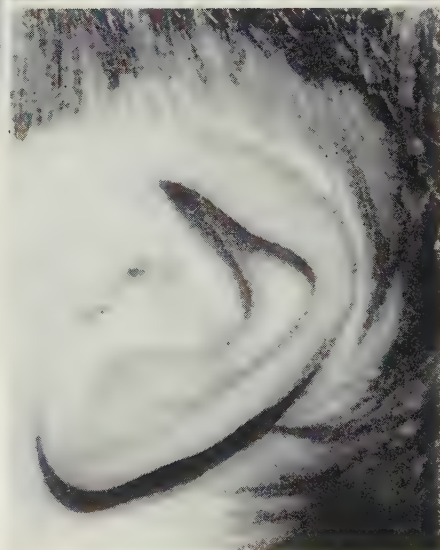
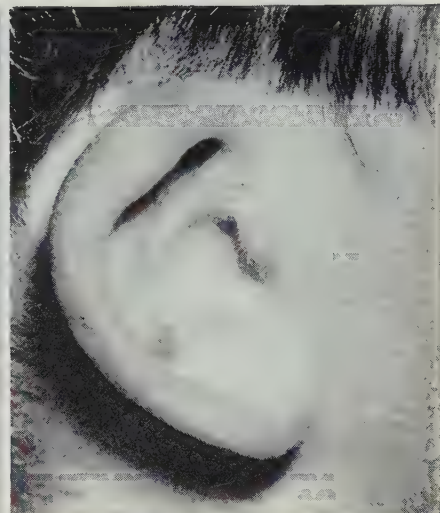


Fig. 4

Fig. 5

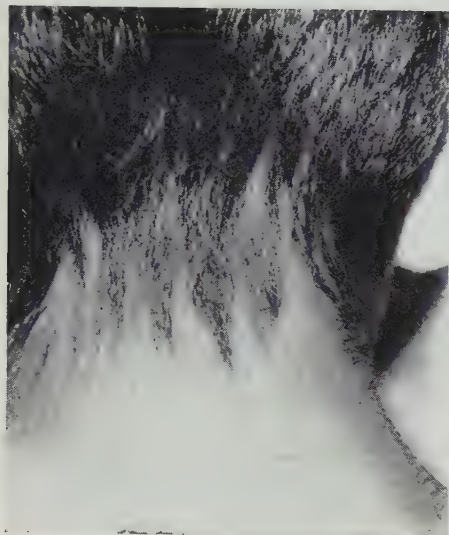


Fig. 6

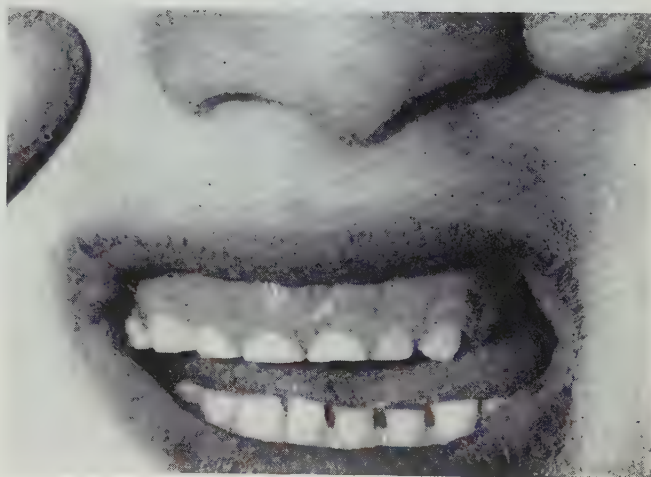


Fig. 8



Fig. 7

Fig. 10



Fig. 9



Fig. 11



Fig. 12

III

II

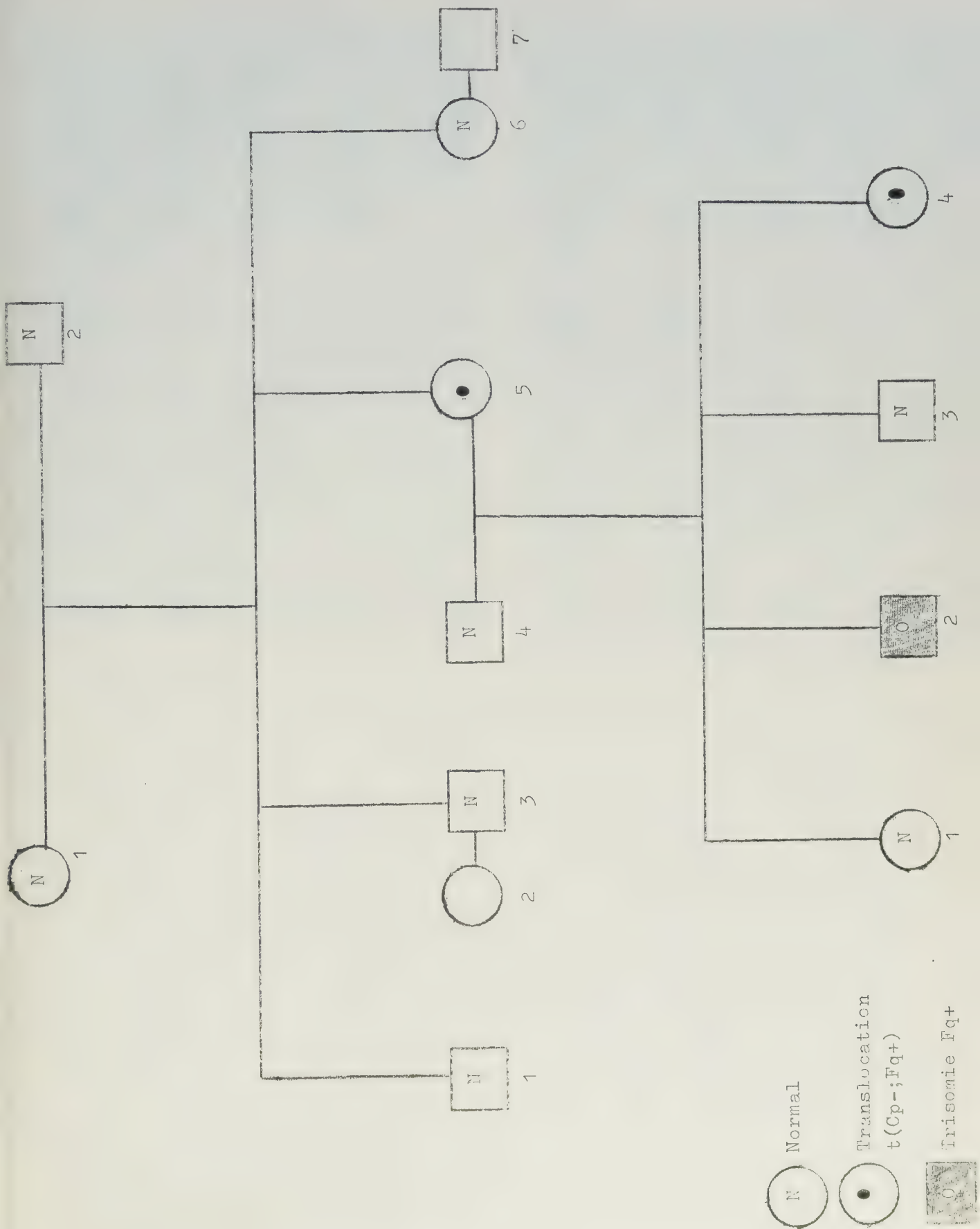




Fig. 14



Fig. 16

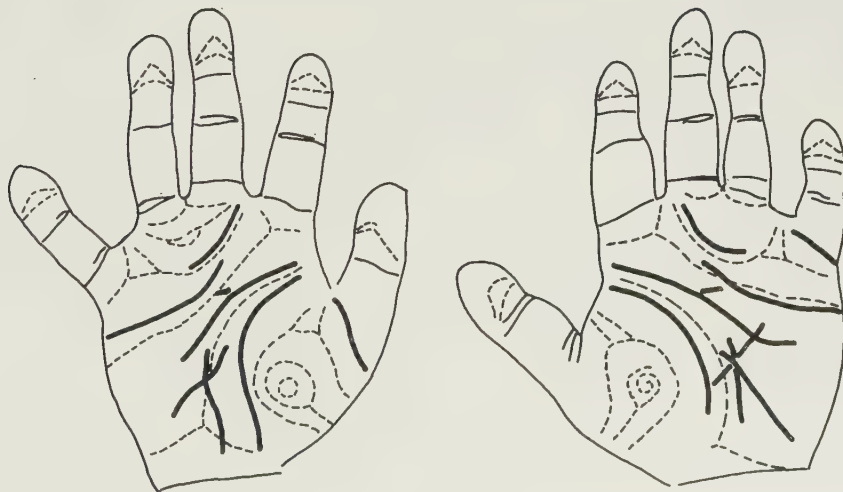
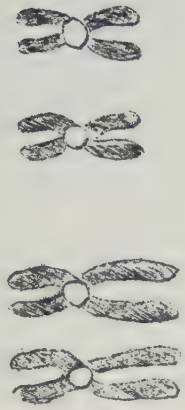


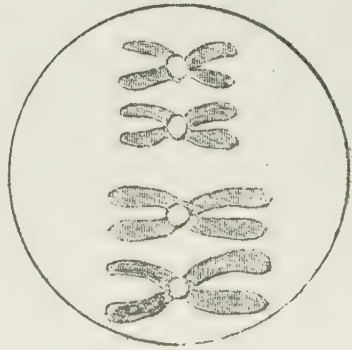
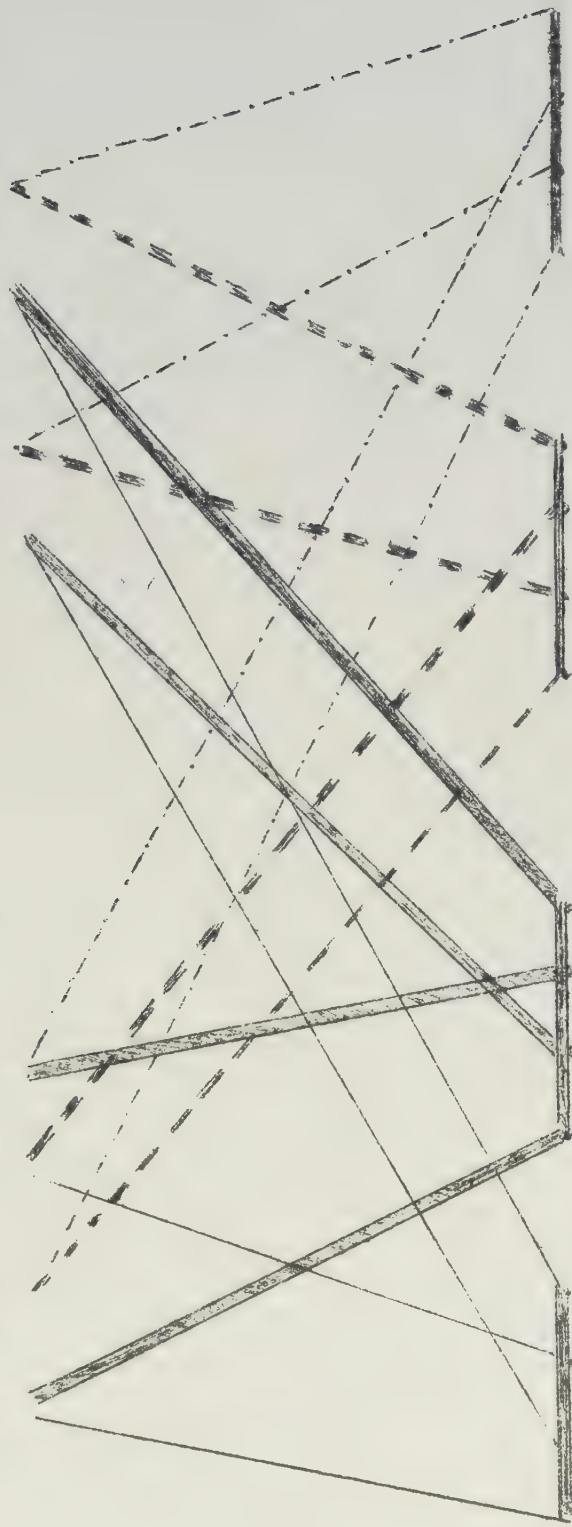
Fig. 15

(Fig. 17)

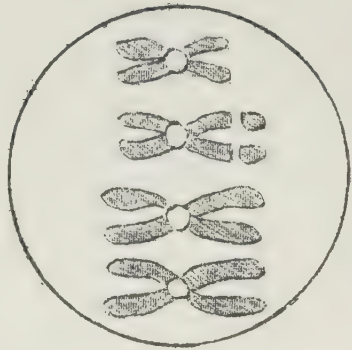
Monsieur F... III₄
Caryotype normal



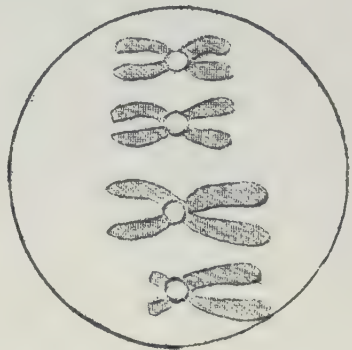
Madame F... II₅
Translocation t(Cp-;Fq+)



III₁ Frère et Soeur III₃
Caryotypes normaux



Daniel : III₂
46,XY,Fq+



Non viable ?
Délétion partielle
du bras court du 12.



Soeur vivante : III₄
Translocation t(Cp-;Fq+)

Vu le Président de Thèse

Pr. LEJEUNE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

VII. - BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - Chicago Conférence : Standardization in human Cytogenetics,
Birth Defects : Original Article Series,
II : 2, 1966 - The National Foundation, NEW-YORK,
- 2 - EDWARDS J.H., FRACCARO M., DAVIES P., YOUNG R.B. -
Structural heterozygosis in man.
Ann. Human Genet., 1962, 26 : 163.
- 3 - EL ALFI O.S., POWELL H.C., BIESELE J.J. -
Possible trisomy in chromosome group 6 - 12 in a mentally
retarded patient.
Lancet, 1963, 1 : 700.
- 4 - GRAY J.E., DARTNALL J.A., GREERY R.D.G., CROUDACE J. -
Congenital anomalies due to transmission of a chromosome
translocation.
J. Med. Genet., 1966, 3 : 59.
- 5 - GRAY J.E., DARTNALL J.A., B.G.P. MAC NAMARA -
A family showing transmission of a translocation
between a 6 - 12 chromosome and a 21 - 22 chromosome.
J. Med. Genet., , 3 : 62.
- 6 - GROUCHY J. de, CANET J. -
Translocation 6 - 12 13 - 15 et trisomie partielle 6 - 12,
probablement 10.
Ann. Génét., 1965, 8 : 16.
- 7 - GROUCHY J. de, FREZAL J., ROY Cl., LAMY M. -
Trisomie partielle C par translocation t(Cp-;Bq+).
Arch. Fr. Pédiat., 1967, 24 : 849-858.
- 8 - GROUCHY J. de, THIEFFRY S., AICARDI J., CHEVRIE J.J., ZUCKER G. -
Trisomie partielle C par translocation t(Cq-;Dp+) et remaniement
d'un C(p-q+).
Arch. Fr. Pédiat., 1967, 24 : 859-858.

- 9 - JACOBS P.A., HARNDEN D.G., BUCKTON K.E., COURT-BROWN W.M., KING M.J., Mc BRIDE J.A., MACGREGOR T.N., MACLEAN N. -
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
Lancet, 1961, 1 : 1183.
- 10 - JALBERT P., JOBERT J., PATET J., MOURIQUAND C., ROGET J. -
Un nouveau cas de trisomie présumée 6 - 12 .
Ann. Génét., 1966, 9 : 109.
- 11 - KAPLAN M., GRUMBACH R., FISCHGRUND A., FERRAGU O. -
Trisomie partielle pour le bras court du chromosome 12.
Ann. Pédiat., 1966, 54 : 2239.
- 12 - LEFEBVRE A.M. -
Etude dans une famille de la ségrégation du caractère D⁺
et de son association à une translocation chromosomique.
Thèse Méd. Paris, 1967, dactyl.
- 13 - LEJEUNE J., BERGER R. -
Sur deux observations familiales de translocations complexes.
Ann. Génét., 1965, 8 : 21.
- 14 - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., SALMON Ch., KAPLAN M. -
Translocation Cc F familiales déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
Ann. Génét., 1966, 9, 12, 18.
- 15 - LONGO A., MACCANI U. -
Il corredo cromosomico nell' encefalocele.
Aggior. Pediat., 1965, 16 : 311.
- 16 - MONNET P. et coll. -
La trisomie 6 - 12 (à propos d'une observation en mosaïque).
Arch. Fr. Pédiat., 1967, 24, 8 : 869-879.
- 17 - POLANI P.E., BRIGGS J.H., FORD C.E., CLARCK C.M., BERG J.M. -
A mongol girl with 46 chromosomes.
Lancet, 1960, 1 : 721-724.

- 18 - PFEIFFER R.A., SCHELLONG G., KOSENOW W. -
Chromosomenanomalien in das Blutzellen eines Kindes mit
multiplen Abartungen.
Klin. Wschr., 1962, 40 : 1058.
- 19 - STALDER G.R., BUHLER E.M., WEBER J.R. -
Possible trisomy in chromosome group 6 - 12 .
Lancet, 1963, 1 : 1379.
- 20 - STOLTE L., EVERS J., BLANCKENBORG G.-
Possible trisomy in chromosome group 6 - 12 in a
normal woman.
Lancet, 1964, 2 : 480.
- 21 - TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., GAUTHIER M. -
Aberrations chromosomiques et maladies humaines.
La polyspondylie à 45 chromosomes.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 1959, 248, 3636, 3638.
- 22 - TURPIN R., LEJEUNE J. -
Les chromosomes humains.
1965, un volume, 428 p.,
Gauthier-Villars édit., Paris.
- 23 - WOLF U. -
Chromosomenmosaik C - Trisomic / Normal.
Hum. Genet., 1965, 1/7 (686-687).

TABLE des MATIERES

	Pages
I - Introduction	1
II - Etudes : clinique radiologique généétique sanguine familiale.	2
III - Rappel de la nomenclature des chromosomes, du mécanisme d'une translocation.	1 8
- Conséquences d'une translocation - Filiation -	
IV - Autres Trisomies C :	2 7
- partielles	
- totale	
- avec mosaïque	
- Tableau récapitulatif et discussion des différents éléments cliniques.	
V - Diagnostic différentiel	4 2
VI - Conclusions	4 4

